

平成 27 年度オーダーメイド医療の実現プログラム 成果報告書（公開）

研究開発代表者 (所属機関・氏名)	独立行政法人国立病院機構 理事長 楠岡 英雄
研究開発課題名	先天性難聴及び H7N9 ワクチンに関する多施設共同研究のゲノム付随研究並びに本共同研究で収集された検体に対する BBJ とのバンキングシステムの構築

1. 研究開発の目的

独立行政法人国立病院機構（以下、「NHO」）では、これまでに鳥インフルエンザ A（H7N9 型）ワクチン開発に係る治験（以下、「インフルエンザワクチン開発治験」）と先天性難聴原因遺伝子解明の臨床研究（以下、「難聴原因遺伝子に関する研究」）を行ってきた。インフルエンザワクチン開発治験における被験者の個体要因分析のため、収集した検体を BBJ にて保管しゲノム解析を行い、ワクチンの有効性・安全性における個体間差について解析を行う。先天性難聴の約 70%の原因は遺伝性であることが知られているが、難聴の原因遺伝子は数百種類もあるのに対して、従来ごく一部しか調べることができなかった。本研究では次世代シーケンサーを用いて、単一遺伝子疾患のエクソーム解析技術を確立、難聴の新規原因遺伝子の発見、難聴の多様な遺伝的原因とその臨床像を明らかにすることを目的とする。合わせて、研究において収集された検体をバイオバンク・ジャパン（以下 BBJ）に保管し、活用するためのシステム構築を含め、体制整備を行う。

2. 研究開発の概要

- (a) 鳥インフルエンザ A（H7N9 型）ワクチン被験者の遺伝子解析
- (b) 難聴の新たな原因遺伝子の同定と希少難聴遺伝子の臨床的特徴の解明
- (c) 臨床研究における生体試料の収集とバンキングシステムの構築
- (d) 臨床研究サンプルを用いたゲノム解析
- (e) プログラムの総合的推進

3. 研究開発の成果（平成 27 年度）

(a) 鳥インフルエンザ A（H7N9 型）ワクチン被験者の遺伝子解析
鳥インフルエンザ A（H7N9 型）ワクチン開発の治験において、第 I・II 相試験の実施において被験者 157 例より採取された血液より DNA を採取し、BBJ に保管した。BBJ に保管されている DNA サンプルの一部をゲノム解析用に分注し、理化学研究所に送付した。局所副反応を指標として個体差の原因となる遺伝子多型又は遺伝子変異の同定を目的とし、理化学研究所にて全ゲノム SNP 解析を実施した。また、主要評価項目であるワクチン投与後の抗体価測定（SRH 試験）はイタリア VisMederi 社に検体を送付し、実施した。その結果、SNP とワクチン接種部位紅斑との相関性は見られなかった。

(b) 難聴の新たな原因遺伝子の同定と希少難聴遺伝子の臨床的特徴の解明
既知の難聴遺伝子に変異を認めなかった難聴家系の DNA サンプル 72 家系 215 例を選択し、理化学研究所に送付した。測定対象を遺伝子の翻訳領域の塩基配列のみに理化学研究所で絞りこみ、理化学研究所にて全エクソームシーケンスを実施した。解析の結果を用いて、新たな原因遺伝子を同定するため、そして希少難聴遺伝子の一部についての検討をするための網羅的な探索を実施し、平成 26 年度分（50 家系 150 例のトリオ解析（患者と両親））のエクソーム解析の全過程を終了した。

(c) 臨床研究における生体試料の収集とバンキングシステムの構築

鳥インフルエンザ A (H7N9 型) ワクチン治験、難聴の原因遺伝子解明研究において収集される生体試料を BBJ に保管するために、NH0 におけるバンキングの体制整備とシステム構築を進めた。体制整備については、難聴の原因遺伝子解明研究における検体の保管状況・研究の実施状況について確認し、バンキングの条件に合わせて検体を提出できるように調整を実施した。また、鳥インフルエンザ A (H7N9 型) ワクチン治験は、多施設共同試験であるため、各施設と検査会社との連携について、BBJ、検査会社と打ち合わせを実施し、運用について調整を行った。鳥インフルエンザ A (H7N9 型) ワクチンの治験では、平成 27 年 2 月より収集を開始した 157 名の被験者の DNA を、BBJ へ保管した。

またシステムにおける BBJ_ID の発行・データの一括管理が可能となるように、電子的データ管理システムの仕様について、シミックホールディング社と連携を図り、検討を進めた仕様調整に着手した。なお、データの管理については、中央管理型のシステムとし、NH0 本部総合研究センターが実施することとした。

(d) 臨床研究サンプルを用いたゲノム解析

鳥インフルエンザ A (H7N9 型) ワクチン治験において BBJ に保管した DNA サンプルの一部をゲノム解析用に BBJ より理化学研究所へ出庫し、全ゲノム SNP 解析を実施した。これまでに理化学研究所統合生命医科学研究センターが確立してきた種々の厳格な品質管理フィルターを用いて精度管理が行われた後、NH0 本部に送付された。

また NH0 が実施する言語聴覚リハビリテーションの向上を目的とした先天性難聴の臨床試験では、NH0 が収集した検体において、既知の難聴原因遺伝子に変異が認められなかった難聴家系の DNA サンプルについて理化学研究所で全エクソームシーケンス解析を実施し、シーケンス解析データを NH0 本部に送付した。

(e) プログラムの総合的推進

本プログラムを推進し、また参画機関との連携を円滑に運営していくため、事務局を NH0 本部に設置し、本事業の総合的な管理を行った。鳥インフルエンザ A (H7N9 型) ワクチン治験においては、参加する医療機関と研究代表者に対し、キックオフミーティング等を実施し、BBJ との連携とバンキングの手順等について周知した。また理化学研究所、BBJ 事務局との連携のために、ミーティングを実施し、業務の調整を行った。